

Обмен липидов

Липиды — разнообразные по химической структуре вещества, объединенные в один класс из-за сходства физико-химических свойств. Все представители этого класса — гидрофобные или амфифильные (содержащие гидрофильные и гидрофобные участки) соединения, выполняющие разнообразные функции.

- Триацилглицеролы (ТАГ) и жирные кислоты являются долговременными поставщиками энергии для организма.
- Фосфолипиды, гликолипиды и холестерол благодаря амфифильности молекул участвуют в образовании клеточных мембран.
- Производные полиненасыщенных жирных кислот: простагландины, тромбоксаны и лейкотриены, являются тканевыми гормонами, участвующими в регуляции концентрации цАМФ, вазо- и бронходилатации и констрикции, свертывании крови, воспалительных и аллергических реакциях.
- Холестерол — не только структурный компонент мембран, но и предшественник стероидных гормонов, желчных кислот и витамина D₃.

Строение основных липидов организма

Жиры или **ТАГ** представляют собой сложные эфиры глицерола и высших жирных кислот (рис. 9.1). У человека жирные кислоты имеют четное число углеродных атомов. Среди них различают:

- **насыщенные**, общая структура которых может быть записана следующим образом: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$. Нумерация атомов идет от COOH -группы, углеродный атом, входящий в концевую CH_3 -группу, называют ω -углеродным атомом. Основными представителями этой группы являются пальмитиновая (C16:0), содержание которой в жирах человека составляет $23\div 30\%$, и стеариновая (C18:0) кислоты. Для краткой записи жирных кислот обычно вводят следующие символы: Cn — число углеродных атомов, через двоеточие — число двойных связей, а в скобках с дефисом Δ — номера углеродных атомов, при которых находятся двойные связи;
- **мононенасыщенные**: пальмитоолеиновая ($\text{C16:1} (\Delta 9)$) и олеиновая $\text{C18:1} (\Delta 9)$ кислоты. В ТАГ человека содержание олеиновой кислоты составляет $20\div 25\%$;

Строение основных липидов организма

Полиненасыщенные (или полиеновые) кислоты почти не синтезируются в организме и являются **незаменимыми** или эссенциальными пищевыми факторами. Запись этих кислот осуществляют двояким способом, используя нумерацию от ω -атома с указанием номера атома, при котором находится двойная связь, или от СООН-группы, как указывалось выше. Совокупность основных эссенциальных высших жирных кислот обозначают как **витамин F**. К ним относятся:

- линолевая (ω 6) кислота — C18:2 (Δ 9, 12), содержание которой в липидах человека составляет 10÷15%, хотя в тканях она совсем не синтезируется;
- линоленовая (ω 3) кислота — C18:3 (Δ 9, 12, 15), способная синтезироваться в организме животных в очень малых количествах;
- эйкозаполиеновые кислоты, включающие 20 углеродных атомов. Основным представителем — арахидоновая (ω 6) кислота — C20:4 (Δ 5, 8, 11, 14), частично синтезирующаяся в организме из линолевой кислоты. Ее содержание в составе липидов составляет около 8% от количества всех жирных кислот человека. В рыбьем жире, растительных маслах встречается эйкозапентаеновая (ω 3) кислота с пятью двойными связями.

Строение основных липидов организма

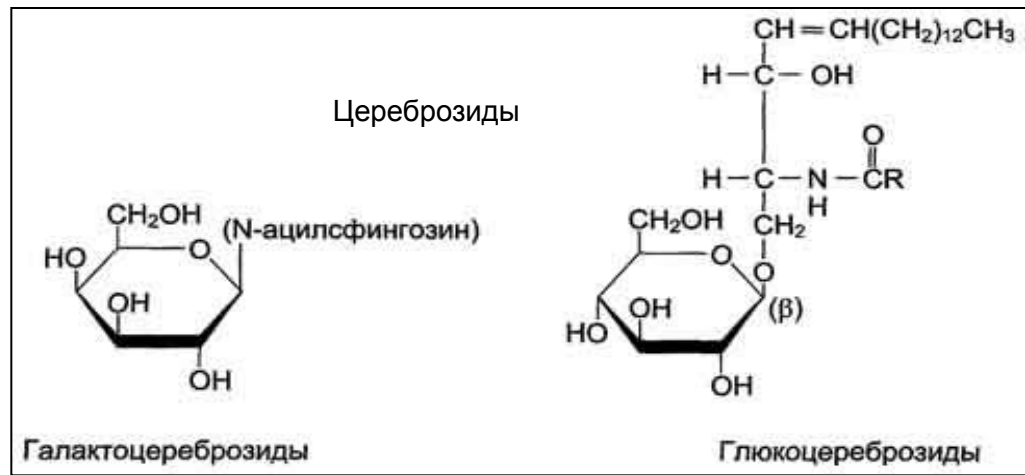
Триацилглицеролы являются высококонцентрированной формой энергии. При окислении 1 г жира выделяется 9,3 ккал, что почти в два раза больше, чем при окислении такого же количества белков или углеводов. Чаще всего ТАГ содержат разные жирные кислоты в α - и β - положениях, самая ненасыщенная кислота, как правило, присоединяется в β -положение молекулы. В названиях жиров первоначально перечисляются жирные кислоты с заменой окончания -атна- или указанием спирта — глицерола. Например, ТАГ, включающий в α положения пальмитиновую и стеариновую кислоты, а в β -положении олеиновую кислоту, будет называться пальмитоил-олеил-стеароилглицерол.

Фосфо- и гликолипиды, холестерол являются основными компонентами мембран.

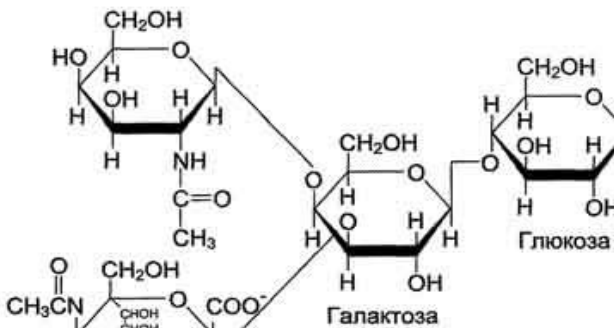
Переваривание липидов

Суточная потребность человека в жирах составляет 70–80г, хотя в пищевом рационе их содержание может колебаться от 80 до 130 г. У взрослых людей расщепление пищевых жиров начинается в двенадцатиперстной кишке. Обязательным условием переваривания является **эмульгирование** — снижение поверхностного натяжения на границе раздела вода — жир, так как жиры гидрофобны и содержатся в клетках в виде безводных капель. Основную роль в этом процессе играют желчные кислоты, входящие в состав желчи (рис. 2). Будучи амфифильными молекулами, они окружают каплю жира и способствуют ее дроблению на множество мелких капелек. Таким образом молекулы жира становятся доступными для действия липаз, содержащихся в соке поджелудочной железы. В эмульгировании пищевого жира помимо мицелл желчи, в состав которых входят фосфолипиды: желчные кислоты: холестерол в соотношении 1 : 12,5 : 2, участвуют ионы K^+ , Na^+ , соли высших жирных кислот, CO_2 , бикарбонаты панкреатического сока и перистальтика кишечника. Желчные кислоты, синтезированные в печени, на 2/3 конъюгированы, то есть образуют производные с молекулами глицина и таурина, что усиливает эмульгирующие свойства этих соединений.

Рис. 1. Строение основных липидов тканей человека



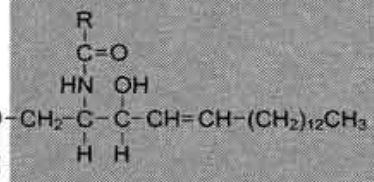
N-ацетилгалактозамин



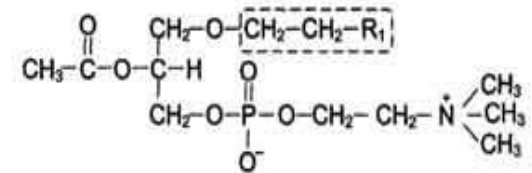
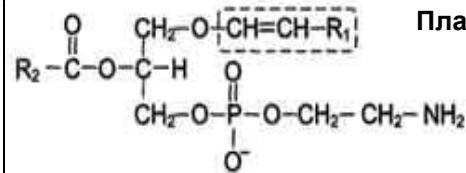
Ганглиозид Gm₂

N-ацетилнейраминная кислота

Церамид



Плазмалогены



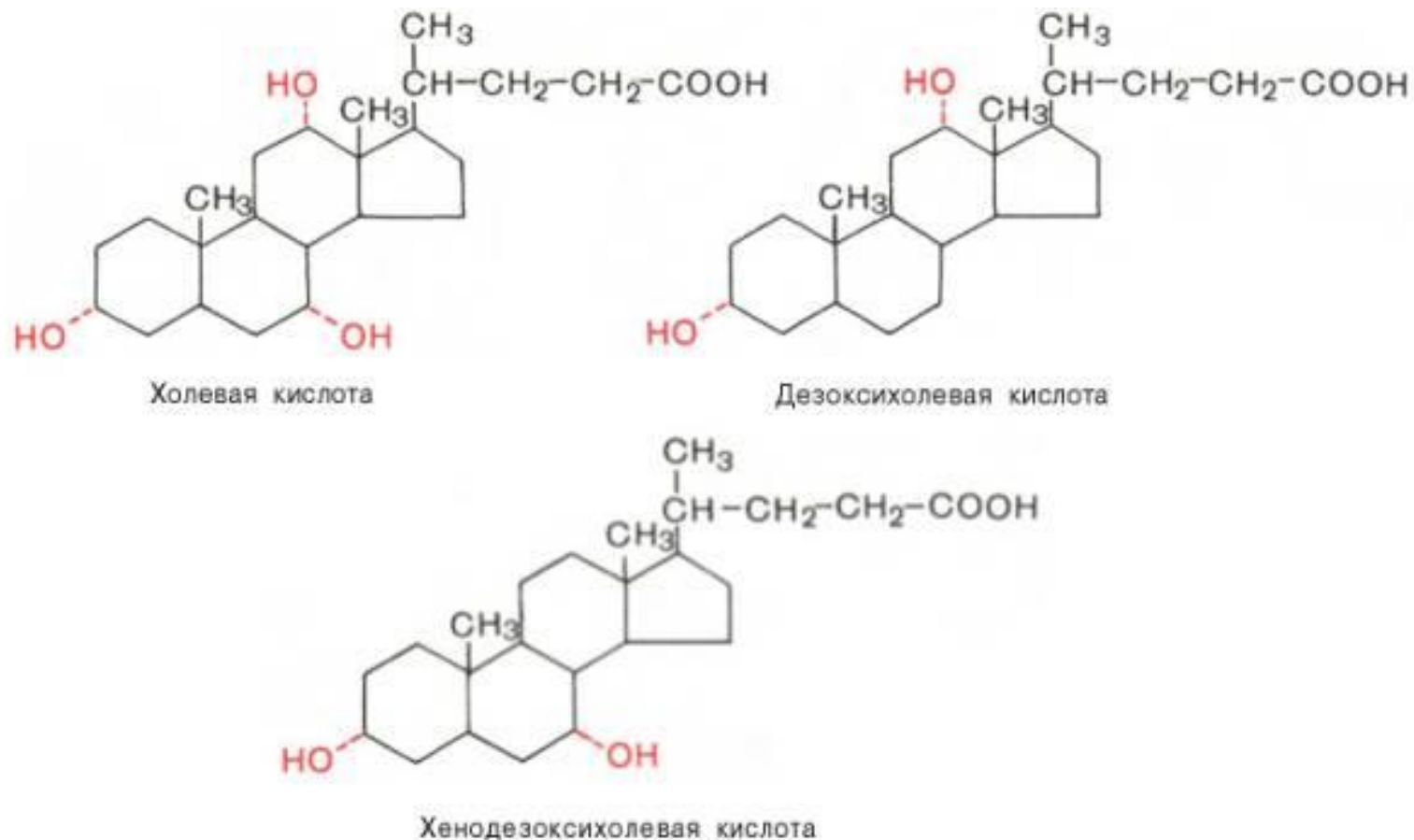


Рис. 2. Строение желчных кислот

Гидрофильный участок в молекулах образуют –ОН-группы в 3, 7 положениях полициклической структуры и СОО-группа бокового радикала, а в конъюгированных производных — весь участок, начиная с карбонильной группы бокового радикала

Переваривание липидов

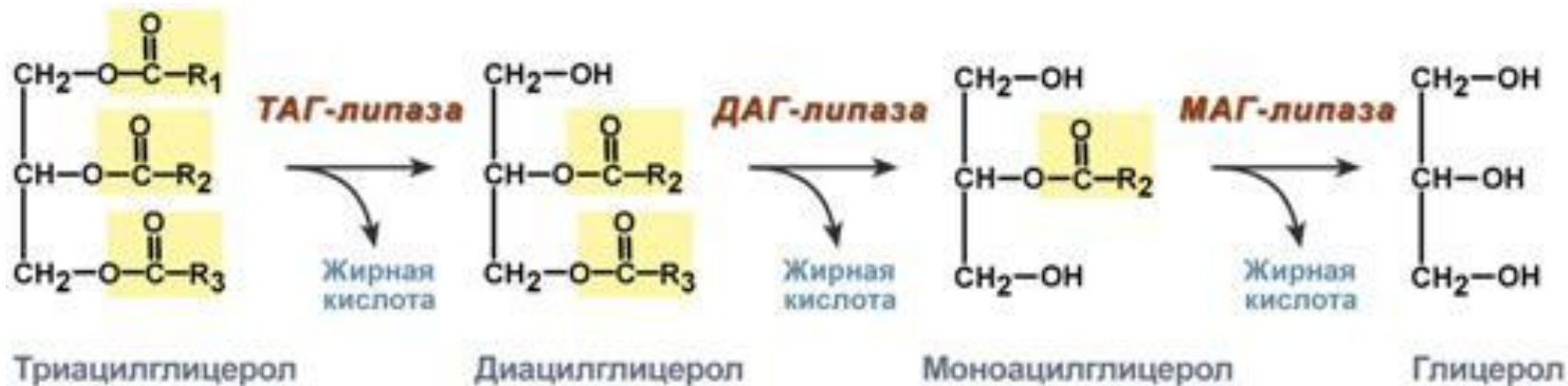
В просвете кишечника происходит активация **панкреатической липазы** за счет присоединения к ферменту белка-активатора **колипазы**, который тоже синтезируется в поджелудочной железе и поступает в кишечник в составе панкреатического сока.

Образование комплекса липазы и колипазы изменяет конформацию фермента, активирует его и смещает рН действия с 9,0 до 6,0. Панкреатическая липаза — гидролаза, отщепляющая с высокой скоростью жирные кислоты из α -положений молекулы, поэтому основными продуктами гидролиза ТАГ являются моноацилглицеролы (2-МАГ) и жирные кислоты (рис. 3).

В составе сока поджелудочной железы присутствуют и другие гидролазы, участвующие в расщеплении липидов пищи. Это — **холестеролэстераза**, катализирующая расщепление эфиров холестерина до высших жирных кислот и свободного холестерина, и набор **фосфолипаз**, расщепляющих фосфолипиды на высшие жирные кислоты, глицерол, остаток фосфорной кислоты и азотистое основание: холин, серин или этаноламин (рис. 4).



Рис. 3. Гидролиз ТАГ панкреатической липазой



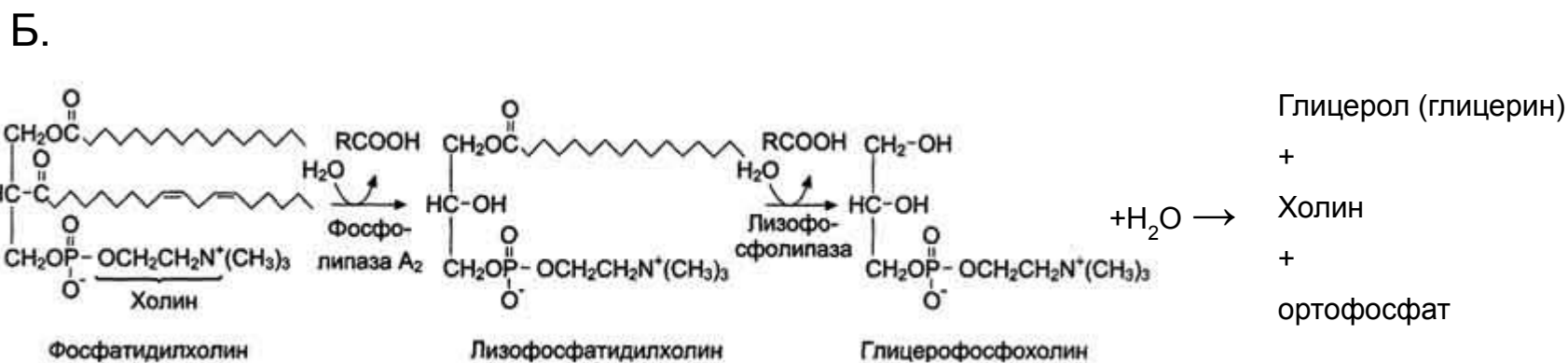
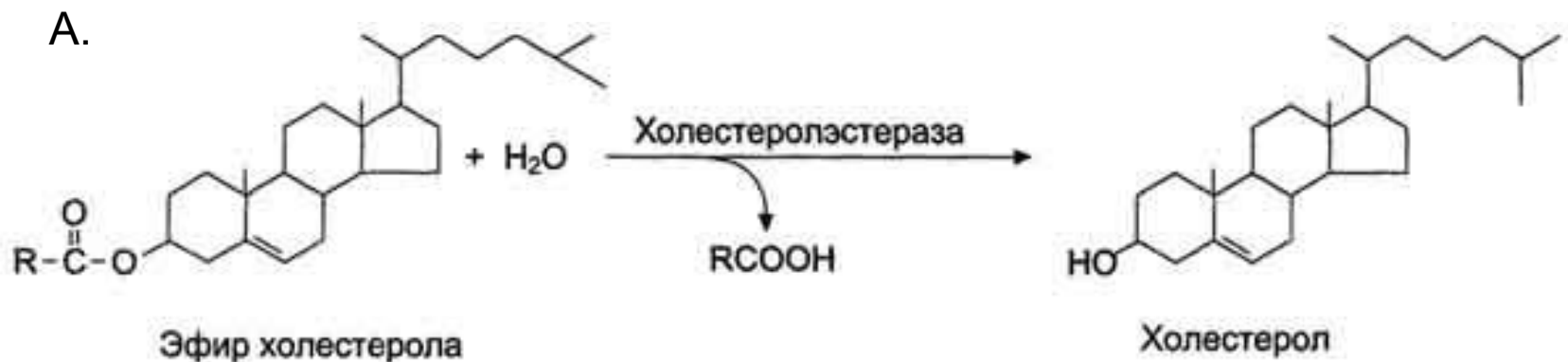


Рис. 4. Гидролиз эфиров холестерина и фосфолипидов:

А. — гидролиз эфиров холестерина;

Б. — гидролиз фосфолипида на примере фосфатидилхолина — лецитина

Переваривание ТАГ молока у грудных детей и детей младшего возраста

В состав ТАГ молока входят жирные кислоты с короткой длиной цепи от 4 до 12 углеродных атомов. В секреторных железах языка и желудка синтезируется липаза, работающая при $\text{pH}=7,0$. Она отщепляет в желудке остаток одной жирной кислоты из α -положения ТАГ молока. Освободившаяся жирная кислота всасывается в желудке или кишечнике, а диацилглицерол (ДАГ) поступает в кишечник и подвергается гидролизу панкреатической липазой до МАГ и жирной кислоты.

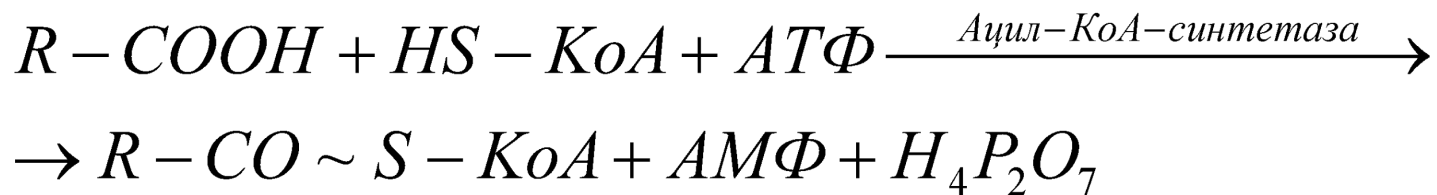
Всасывание продуктов гидролиза липидов

Плохо растворимые в водной среде продукты гидролиза липидов: высшие жирные кислоты, 2-МАГ, холестерол, а также поступившие с пищей жирорастворимые витамины А, Д, Е, К включаются в мицеллы желчи, образуя **смешанные мицеллы**. В такой форме они всасываются клетками слизистой оболочки кишечника. При всасывании этот сложный надмолекулярный комплекс распадается. Желчные кислоты с током крови поступают в печень, а оттуда через желчные протоки в желчный пузырь и затем в составе мицелл желчи снова изливаются в кишечник. Из кишечника около 5% желчных кислот выводится с калом, а основная масса всасывается, циркулируя из печени в желчный пузырь, кишечник и снова в печень. Этот кругооборот желчных кислот получил название **энтерогепатической циркуляции**. Потери желчных кислот в кишечнике восполняются за счет синтеза в печени из холестерола. Глицерол, будучи веществом хорошо растворимым в водных средах, всасывается без участия желчи.

Нарушения, вызванные снижением поступления панкреатической липазы (при панкреатите) или желчи при недостаточном желчеобразовании или закупорке желчных протоков (желчнокаменная болезнь), снижают скорость гидролиза липидов и сопровождаются **стеатореей** — появлением нерасщепленных жиров в составе фекалий. При этом снижается всасывание полиеновых жирных кислот и жирорастворимых витаминов: А, Д, Е, К, что приводит к развитию гиповитаминозов.

Ресинтез экзогенных ТАГ в клетках слизистой кишечника и их транспорт по крови

Из продуктов гидролиза жиров в клетках слизистой кишечника идет синтез ТАГ. Предварительно жирные кислоты активируются при участии **ацил-КоА-синтетаз**, специфичных к длине углеводородного радикала. Существует три вида ферментов: один активирует жирные кислоты, включающие 2÷3 углеродных атома, другой специфичен к жирным кислотам со средней длиной цепи в 4÷12 углеродных атомов, а третий превращает в ацил-КоА длинноцепочечные жирные кислоты, состоящие из 12÷24 углеродных атомов.



Далее активированные жирные кислоты достраивают 2-МАГ до ТАГ при участии ферментов — **трансацилаз** или **ацилтрансфераз** (рис. 5).

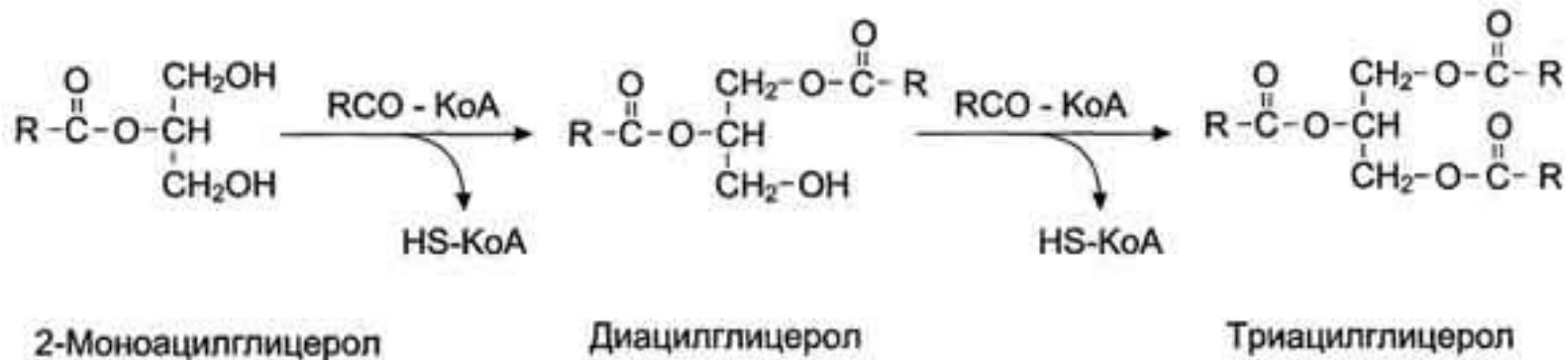


Рис. 5. Ресинтез ТАГ в клетках слизистой кишечника

Ресинтез экзогенных ТАГ в клетках слизистой кишечника и их транспорт по крови

Гидрофобные ТАГ включаются в водорастворимые надмолекулярные комплексы — **хиломикроны** (рис. 6), представляющие собой один из видов липопротеинов, обеспечивающих транспорт жиров по крови. Они являются сферическими частицами, внутреннее содержимое которых образуют ТАГ и эфиры холестерина, а наружную оболочку — фосфолипиды, холестерол и белки: интегральные (пронизывающие фосфолипидный слой) и периферические (взаимодействующие с наружным слоем мембраны).

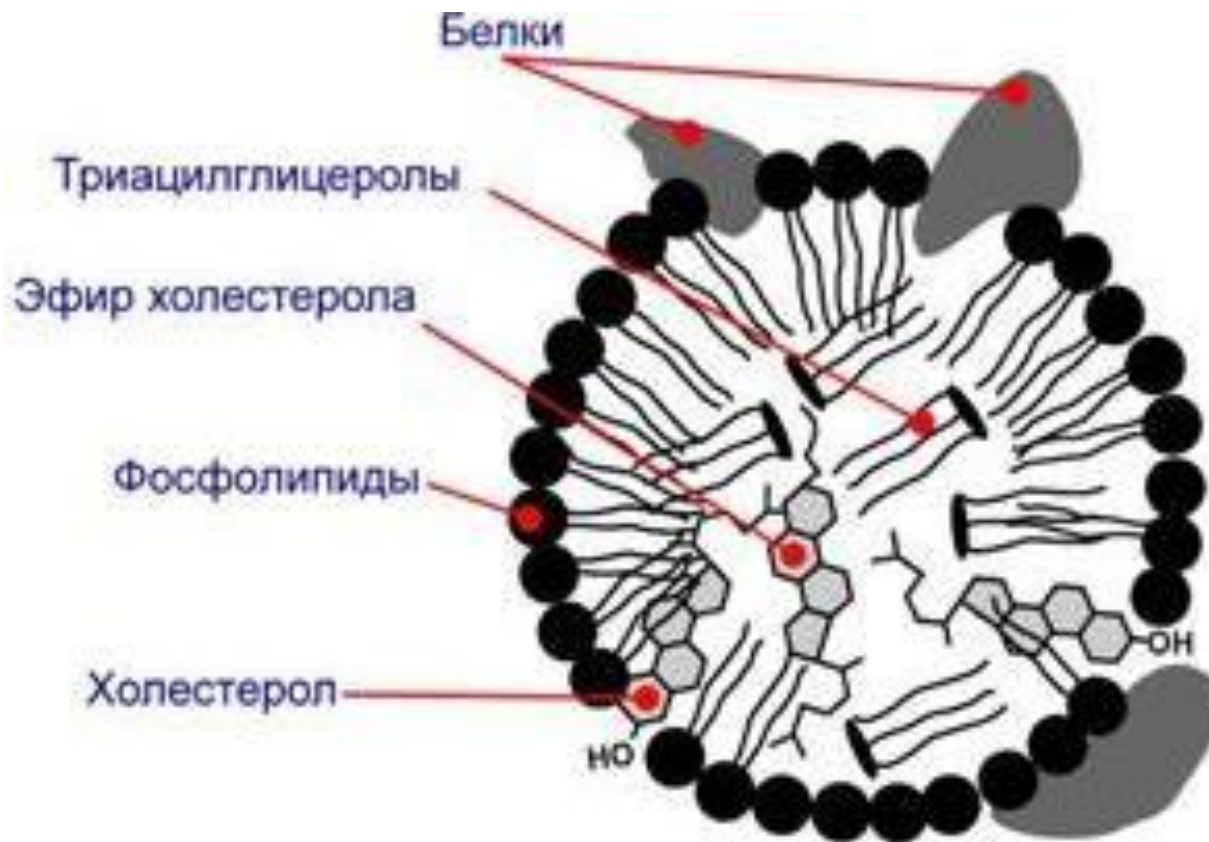


Рис. 6. Строение липопротеинов.

Ядро частицы представлено неполярными липидами: ТАГ и эфирами холестерина. ЭХс — эфиры холестерина

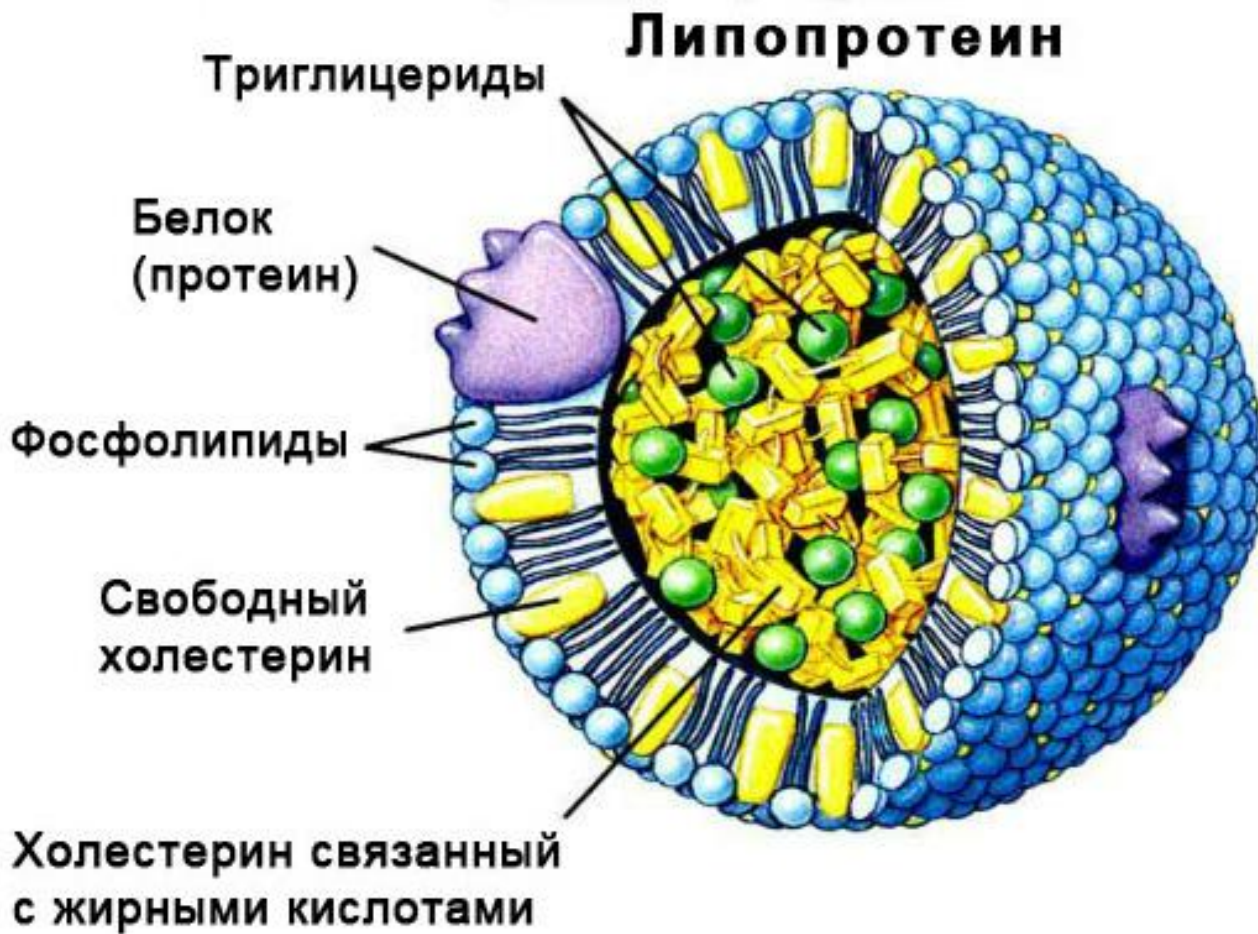


Рис. 6. Строение липопротеинов.

Ресинтез экзогенных ТАГ в клетках слизистой кишечника и их транспорт по крови

В составе хиломикронов (ХМ) экзогенные жиры через лимфатическую систему поступают в кровоток, где помимо ХМ, основной транспортной формы экзогенного жира, присутствуют и другие липопротеины (табл. 1). Так:

- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) транспортируют синтезированные в печени эндогенные жиры и холестерол;
- липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) образуются из ЛПОНП под действием ЛП-липазы, расположенной на стенках сосудов, и являются предшественниками ЛПНП;
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП) переносят холестерол к тканям. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) обеспечивают доставку белков на другие липопротеины и перенос холестерола от тканей в печень.

Ресинтез экзогенных ТАГ в клетках слизистой кишечника и их транспорт по крови

Таблица 1.

Состав основных липопротеинов крови человека

Липопротеины (состав в %)	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
ТАГ	85	55	26	7	3
Белки	2	10	11	22	50
Фосфоли- пиды	3	18	23	21	27
Холистерол (Хс)	2	7	8	8	4
Эфиры Хс	3	10	30	42	10

Ресинтез экзогенных ТАГ в клетках слизистой кишечника и их транспорт по крови

В кровеносном русле ХМ контактируют с ЛПВП и между ними происходит обмен мембранными белками

— **аполипопротеинами**. ХМ получают от ЛПВП Апо СII и Апо E, а хиломикроны отдают на ЛПВП Апо A₁. Получив Апо СII и Апо E, ХМ из незрелой формы превращаются в **зрелые частицы**, так как эти белки обеспечивают дальнейший метаболизм ХМ. Апо СII — активатор ЛП-липазы, фермента, локализованного на эндотелии сосудов. С помощью Апо СII ХМ связываются с ЛП-липазой, которая гидролизует находящиеся внутри частиц ТАГ на глицерол и высшие жирные кислоты (ВЖК). ХМ на 85÷90% состоят из ТАГ, поэтому, теряя жиры, они превращаются в **остаточные ХМ**. Последние возвращают АпоСII на ЛПВП и удаляются из кровотока с помощью Апо E. Рецепторы клеток печени связываются с этим белком и поглощают частицы по механизму эндоцитоза (рис. 7). В клетках печени эндосомы сливаются с лизосомами, и содержимое остаточных хиломикронов гидролизуют лизосомальные ферменты. Образующиеся продукты используются для внутренних нужд органа.

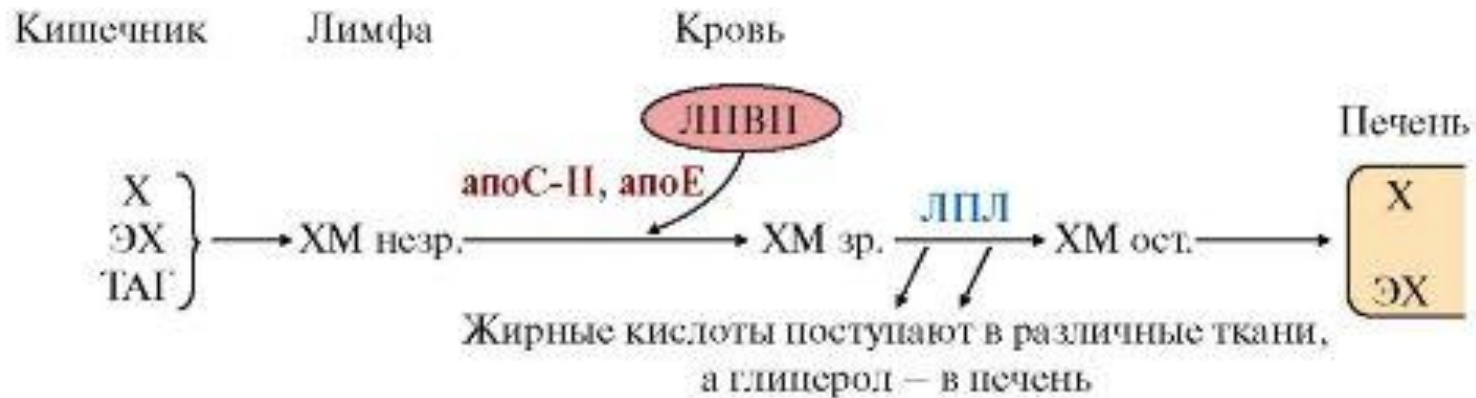


Рис. 7. Метаболизм хиломикронов

Эндогенный синтез жиров в период пищеварения

В абсорбтивный период или период пищеварения часть энергоносителей, таких, как глюкоза и жирные кислоты, запасаются в виде ТАГ в специализированных клетках жировой ткани — адипоцитах. В этот период в крови повышается концентрация глюкозы и увеличивается инсулин/глюкагоновый индекс. Инсулин индуцирует синтез ЛП-липазы и ускоряет поступление экзогенных высших жирных кислот в адипоциты, где они используются на синтез ТАГ.

Утилизация глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью активируется инсулином, так как он стимулирует включение переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 в мембраны жировой и мышечной тканей и таким образом делает их проницаемыми для глюкозы.

В печени гормон индуцирует синтез глюкокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы, которые часть глюкозы, не использованной на синтез гликогена, окисляют в гепатоцитах до пирувата в процессе аэробного гликолиза. Процесс ускоряется не только за счет увеличения количества этих ферментов, но и благодаря тому, что инсулин, активируя специфическую фосфопротеинфосфатазу, переводит БИФ-фермент и пируваткиназу в дефосфорилированную форму. В этих условиях ускоряется синтез фруктозо-2,6-фосфата — мощного активатора фосфофруктокиназы и пирувата из фосфоенолпирувата.

Эндогенный синтез жиров в период пищеварения

Синтез высших жирных кислот

Пируват из цитозоля транспортируется в митохондрии, где частично подвергается окислительному декарбоксилированию ПДК комплексом с образованием ацетил-КоА, и карбоксилируется пируваткарбоксилазой с образованием оксалоацетата.

Оба продукта в реакции, катализируемой ферментом ЦТК — цитратсинтазой, превращаются в цитрат и с помощью соответствующей транслоказы покидают митохондрии (рис. 8). Утечка цитрата в цитозоль объясняется тем, что в абсорбтивный период в митохондриях образуются большие количества АТФ и NADH, которые, являясь аллостерическими ингибиторами изоцитратдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, снижают использование цитрата в цитратном цикле.

В цитозоле цитрат распадается на оксалоацетат и ацетил-КоА при участии фермента **цитратлиазы**. Ацетил-КоА вовлекается в синтез высших жирных кислот, а оксалоацетат под действием **цитоплазматической малатдегидрогеназы** восстанавливается в малат, который либо с помощью соответствующей транслоказы возвращается в митохондрии, либо с помощью маликфермента подвергается окислению и декарбоксилированию с образованием пирувата и NADPH-донора водорода в реакциях восстановления при синтезе ВЖК.

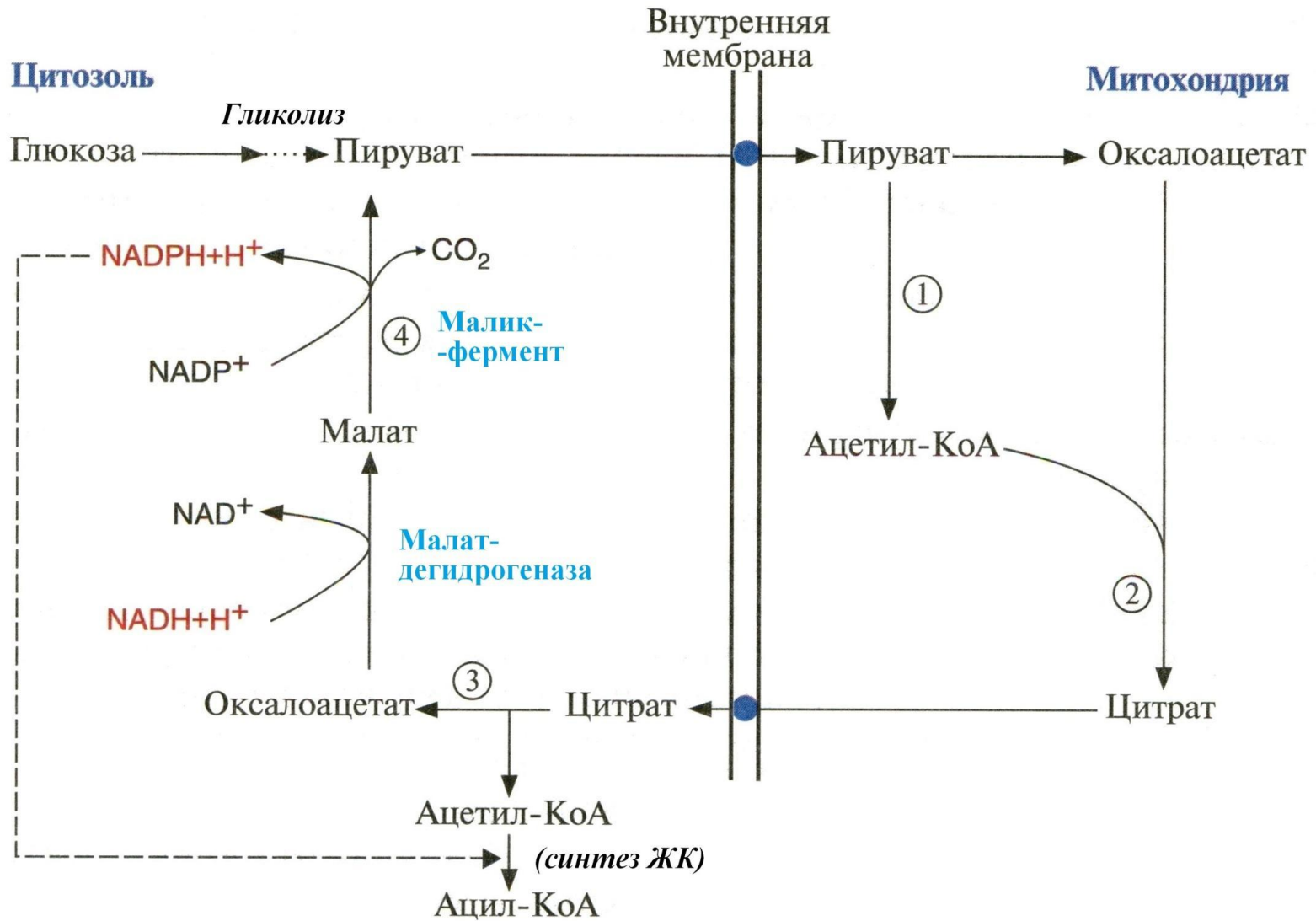


Рис. 8. Образование из глюкозы ацетил-КоА — субстрата синтеза ВЖК

Эндогенный синтез жиров в период пищеварения. Синтез высших жирных кислот

Инсулин **индуцирует** синтез **цитратлиазы** и **маликфермента**.

Реакция, катализируемая цитратлиазой, идет с затратой молекулы АТФ, энергия которой затрачивается на образование макроэргической связи между остатком ацетила и HS-CoA (рис. 9).

Основную регуляторную реакцию синтеза ВЖК катализирует биотинсодержащий фермент — **ацетил-CoA-карбоксилаза**, в ходе которой ацетил-CoA превращается в малонил-CoA (рис. 10).

Благодаря ключевому положению этой реакции в синтезе ВЖК активность ацетил-CoA-карбоксилазы может изменяться в широких пределах путем:

- **ассоциации и диссоциации протомеров.** Цитрат стимулирует ассоциацию и повышает активность фермента, а увеличение концентрации ацил-CoA ускоряет диссоциацию протомеров и снижает активность фермента;
- **фосфорилирования и дефосфорилирования.** Инсулин стимулирует дефосфорилирование и повышает активность фермента, а глюкагон и адреналин — фосфорилирование и его инактивацию.
- **индукции синтеза новых молекул фермента** под влиянием инсулина.

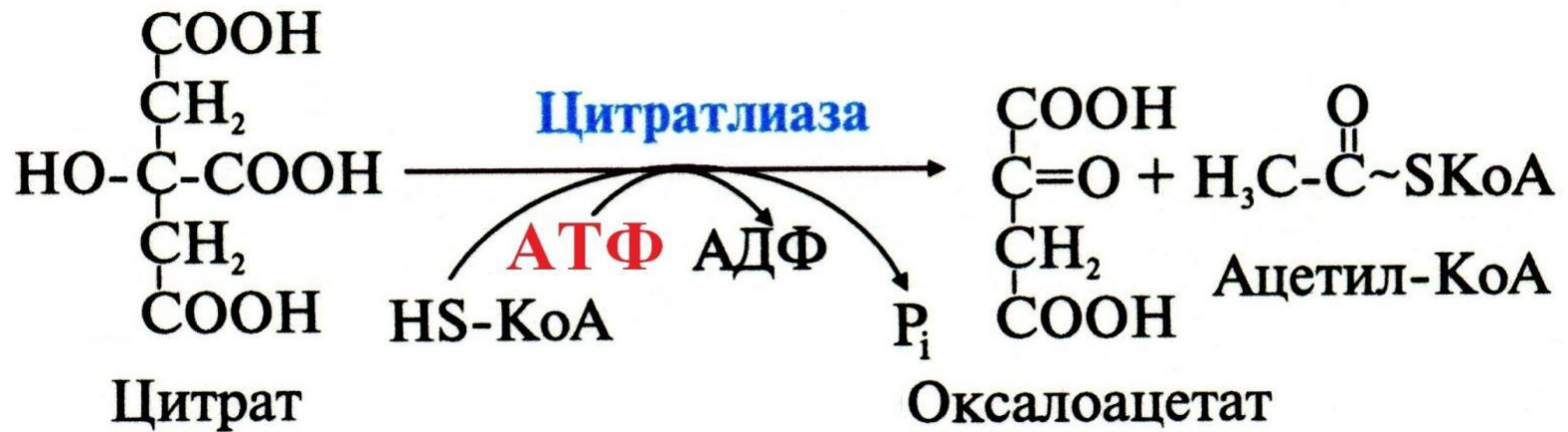


Рис. 9. Реакция, катализируемая цитратлиазой

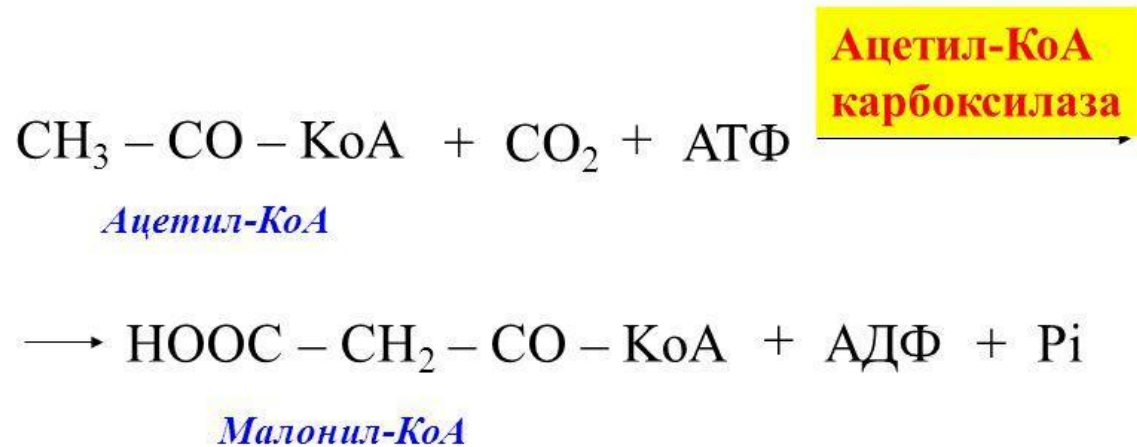


Рис. 10 А. Синтез малонил-КоА

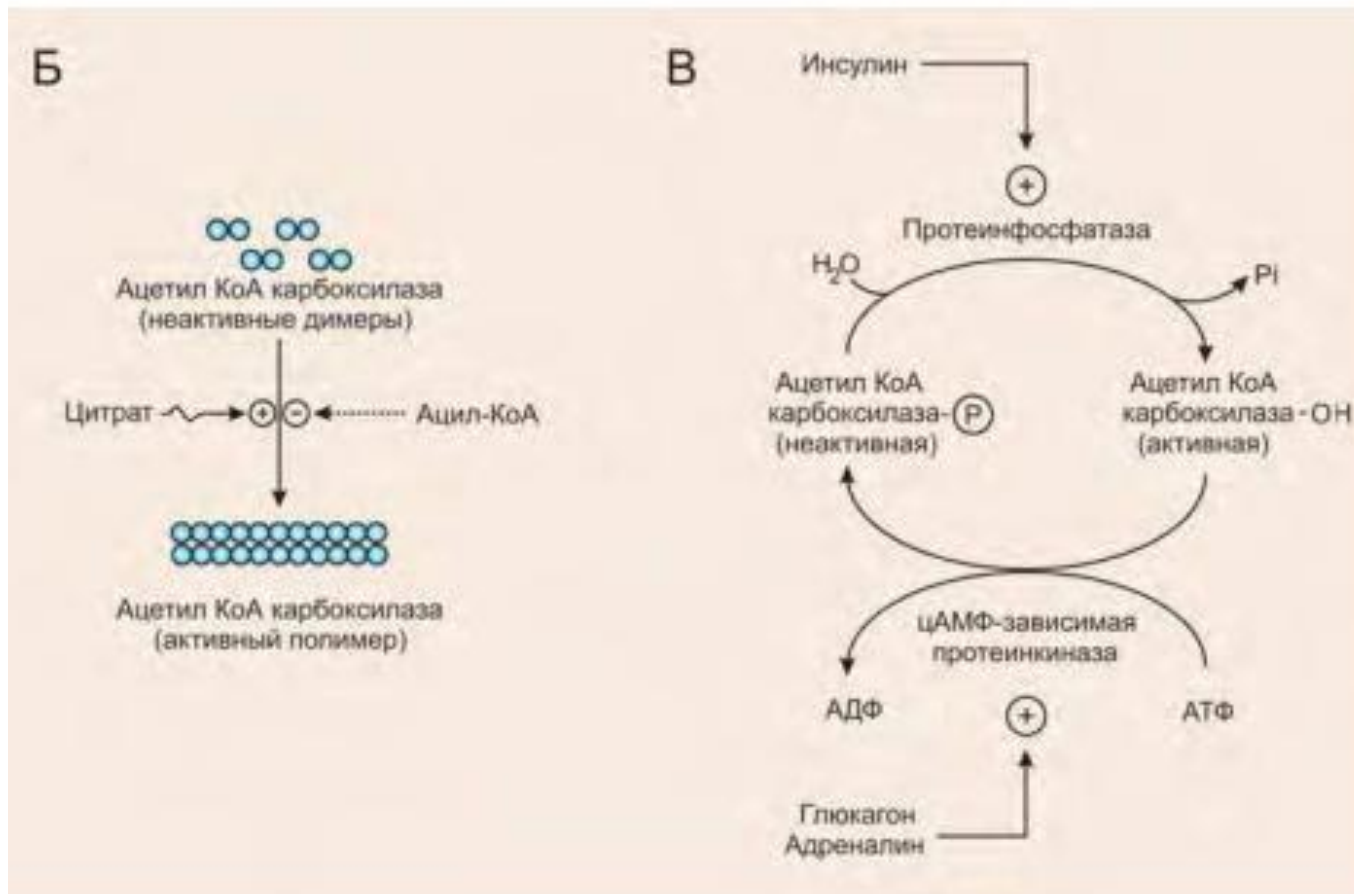


Рис. 10. Синтез малонил-КоА и его регуляция:

Б — ассоциация и диссоциация протомеров ацетил-КоА-карбоксилазы;

В — фосфорилирование и дефосфорилирование фермента

Эндогенный синтез жиров в период пищеварения. Синтез высших жирных кислот

Инсулин индуцирует также синтез полифункционального фермента — **пальмитилсинтазы**, или **синтазы высших жирных кислот**. Семь активных центров этого фермента способны катализировать ряд последовательных реакций. Процесс носит циклический характер, в ходе каждого цикла происходит удлинение жирной кислоты на два углеродных атома. Промежуточные продукты синтеза остаются связанными с ферментом вплоть до образования пальмитиновой кислоты.

Фермент состоит из двух идентичных протомеров, на каждом из которых имеются две функционально активные $-SH$ -группы: одна принадлежит остатку цистеина — S_1H , а другая — 4-фосфопантетеинтиоэтаноламину — $P-S_2H$ (рис. 11), который содержит производное витамина B_5 — пантотеновой кислоты и присоединен к радикалу серина в составе фермента.



Рис. 11. Строение фосфопантетеинтиоэтанолamina

Эндогенный синтез жиров в период пищеварения. Синтез высших жирных кислот

Процесс начинается с переноса ацетильного остатка от ацетил-КоА на HS_1 - группу фермента при участии активного центра, обладающего ацетилтрансферазной активностью (рис. 12). Затем центр с активностью малонилтрансферазы присоединяет остаток малонила от малонил-КоА к HS_2 -группе того же протомера (реакция 1). В реакции 3 катализируемой кетоацилсинтазным центром ацетильный остаток перебрасывается на малонильный остаток на место $-\text{COOH}$ -группы, которая вытесняется из молекулы в виде CO_2 . Образуется первый промежуточный продукт синтеза — ацетоацетил-Е (Е — фермент), связанный с S_2 - группой фермента тиоэфирной связью.

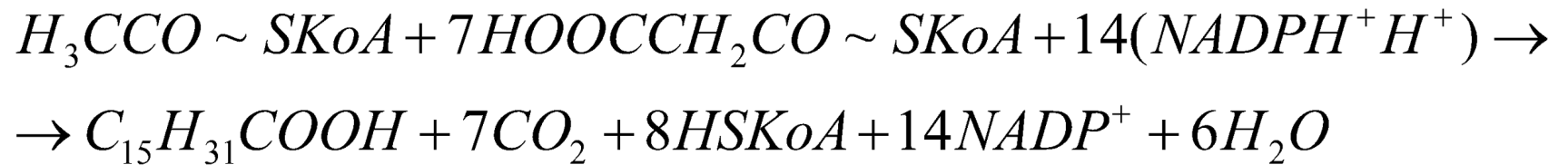
Эндогенный синтез жиров в период пищеварения. Синтез высших жирных кислот

Последующие реакции направлены на восстановление β -кетогруппы и превращение остатка ацетоацетил-Е в бутирил-Е. При этом субстрат, ковалентно связанный с ферментом, с помощью фосфопантетеинтиоэтаноламиновой «руки» перемещается из одного активного центра в другой, где подвергается соответствующим превращениям. На стадиях восстановления затрачивается 2 молекулы $\text{NADPH} + \text{H}^+$, которые организм получает частично из пентозофосфатного пути, частично за счет работы малик-фермента. Обеспеченность коферментами достигается благодаря тому, что в абсорбтивный период инсулин индуцирует синтез малик-фермента и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — первого NADPH образующего фермента окислительной фазы пентозофосфатного пути.

Конечный продукт первого цикла синтеза бутирил-Е, связанный тиоэфирной связью с S_2 группой фермента, перемещается на HS_1 -группу, а к освободившейся $\text{P-S}_2\text{H}$ -группе присоединится новый остаток малонила и начинается следующий цикл синтеза, в ходе которого остаток бутирила удлиняется еще на 2 углеродных атома с образованием шестиуглеродной кислоты. В результате семи оборотов цикла получается пальмитил-Е, который гидролитически отщепляется от пальмитилсинтазы при участии **пальмитилдеацилазы**.

Пальмитат — основной продукт данного фермента, хотя в небольших количествах могут синтезироваться жирные кислоты с более короткой углеводородной цепью. Суммарное уравнение синтеза пальмитата можно записать следующим образом:

Эндогенный синтез жиров в период пищеварения. Синтез высших жирных кислот



Эндогенный синтез жиров в период пищеварения.

Синтез жирных кислот с большим чем C_{16} , числом углеродных атомов

Жирные кислоты с числом углеродных атомов больше, чем 16, синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме аналогично тому, как это происходит на пальмитилсинтазе. Однако каждую стадию процесса катализируют отдельные ферменты. Удлинение цепи происходит с помощью малонил-КоА, а в реакциях восстановления используется $NADPH + H^+$.

Образование **ненасыщенных жирных кислот** — пальмитоолеиновой и олеиновой кислот — происходит на мембране эндоплазматического ретикулума (ЭР), двойные связи между C_9 и C_{10} возникают за счет работы **оксигеназы жирных кислот**, которая требует для своей работы участия O_2 и $NADPH$.

Эндогенный синтез жиров в период пищеварения.

Синтез триацилглицеролов

Процесс идет в течение 4 – 5 часов после приема пищи в печени и жировой ткани с использованием экзогенных и эндогенных ВЖК, а также глицерола, поступившего в составе ТАГ пищи или образующегося из дигидроксиацетонфосфата (ДАФ) — одного из продуктов катаболизма глюкозы. В печени и адипоцитах ДАФ восстанавливается **глицерол-3-фосфатдегидрогеназой** до глицерол-3-фосфата (рис. 13).

Свободный глицерол фосфорилируется с помощью АТФ в глицерол-3-фосфат только в печени, кишечнике и почках, поскольку только в этих органах имеется фермент **глицеролкиназа** (рис. 14).

Далее глицерол-3-фосфат взаимодействует с активированными формами ВЖК — ацил-КоА с образованием фосфатидной кислоты, которая используется на синтез ТАГ и образование фосфолипидов (рис. 15). Причем, если все клетки, за исключением эритроцитов, способны синтезировать фосфолипиды, то синтез ТАГ протекает главным образом в печени, жировой ткани, лактирующей молочной железе и кишечнике.



Рис. 13. Образование глицерол-3-фосфата из ДАФ

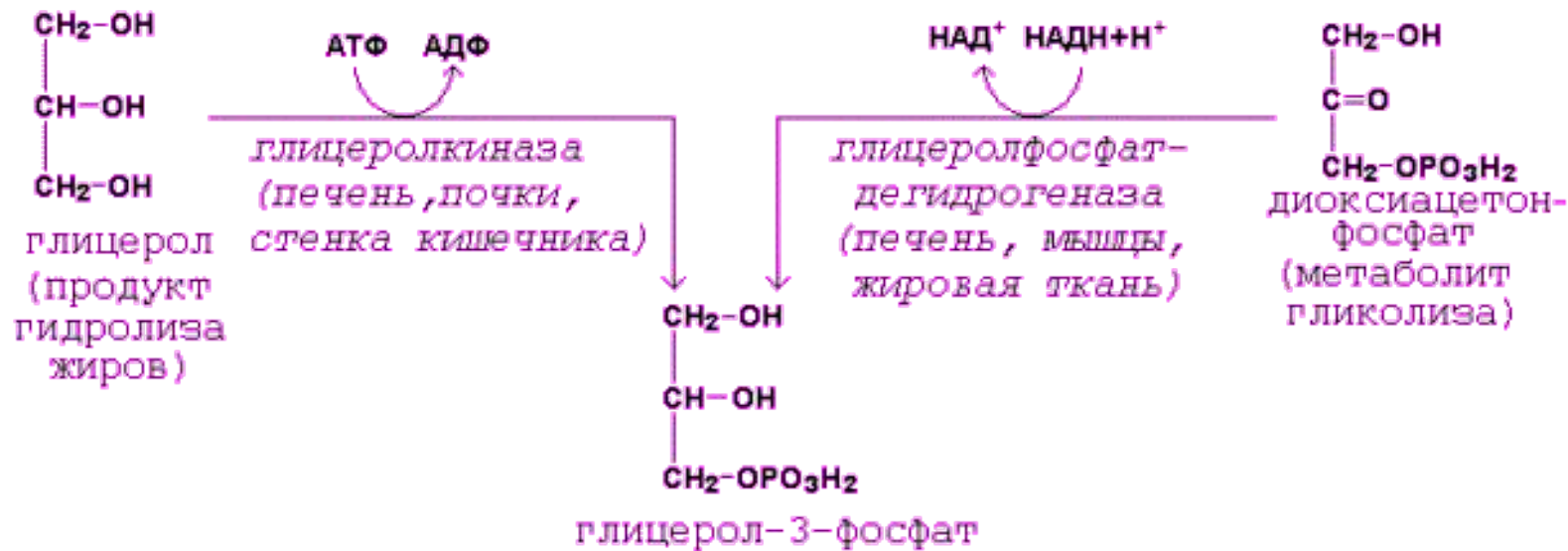


Рис. 14. Фосфорилирование глицерола глицеролкиназой печени

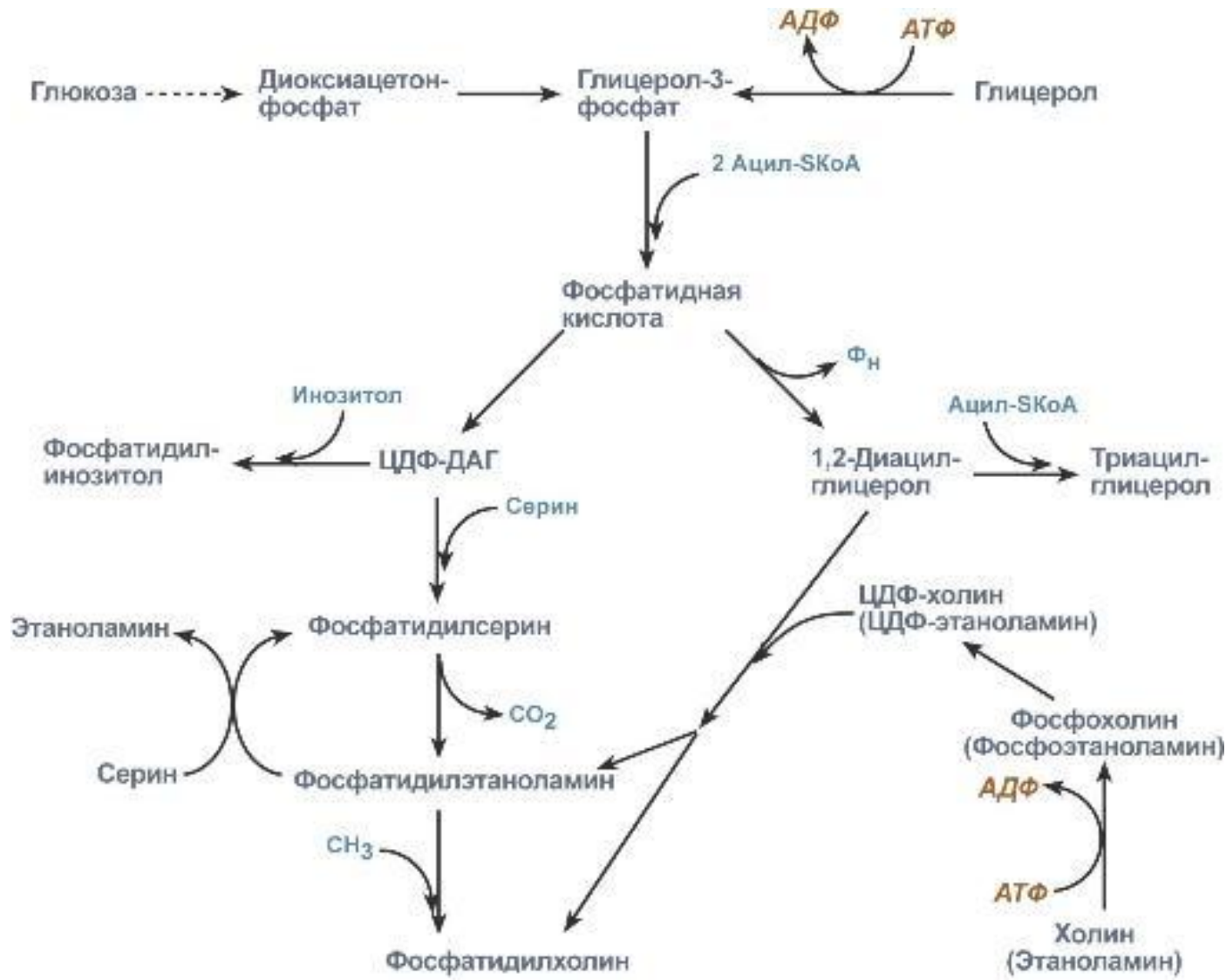


Рис. 15. Синтез в печени ТАГ и фосфолипидов

Использование жиров в качестве источника энергии

Переключение процесса синтеза ТАГ на их окисление происходит при смене периода пищеварения на поствапсорбтивное состояние, при стрессовых ситуациях и длительной физической работе.

Снижение концентрации глюкозы в крови стимулирует секрецию глюкагона, а стресс и физическая активность сопровождаются выбросом адреналина. Оба гормона, будучи антагонистами инсулина, через аденилатциклазную систему передачи сигнала активируют протеинкиназу А, которая фосфорилирует и таким образом активирует **ТАГ-липазу** или **гормон-чувствительную липазу** адипоцитов. В этих условиях ТАГ-липаза начинает гидролиз жира до глицерола и ВЖК. В расщеплении ТАГ участвуют три липазы:

- первоначально ТАГ-липаза отщепляет одну молекулу жирной кислоты и превращает ТАГ в диацилглицерол (ДАГ);
- ДАГ-липаза продолжает гидролиз жира и освобождает следующую молекулу ВЖК;
- МАГ-липаза завершает расщепление жира до глицерола и ВЖК.

Использование жиров в качестве источника энергии

В адипоцитах скорость-лимитирующей стадией липолиза является реакция, катализируемая ТАГ-липазой, поскольку ДАГ- и МАГ-липазы присутствуют в клетках в большом количестве, и, как только ТАГ-липаза активируется, процесс липолиза идет до конца с большой скоростью.

Глицерол, будучи веществом, хорошо растворимым в плазме крови, транспортируется в печень и используется на синтез глюкозы. Жирные кислоты образуют комплексы с альбумином крови, доставляются в разные органы и ткани: мышцы, печень, почки и др., где окисляются с выделением энергии.

Использование жиров в качестве источника энергии

Окисление высших жирных кислот (β -окисление)

Окисление ВЖК протекает в митохондриальном матриксе только в аэробных условиях, так как тесно связано с функционированием цитратного цикла и цепи переноса электронов. Жирные кислоты с короткой длиной цепи (4÷10 углеродных атомов) самостоятельно проходят в митохондрии и там активируются.

Ацил-КоА-синтетаза ЭР или наружной мембраны митохондрий превращает ВЖК в ацил-КоА. Затем под действием фермента **карнитинацилтрансферазы I** (КАТ I) ацильный остаток ацил-КоА переносится на карнитин с образованием ацилкарнитина (рис. 16). Специфическая транслоказа проводит это вещество через внутреннюю мембрану митохондрий. На внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий **карнитинацилтрансфераза II** (КАТ II) расщепляет ацилкарнитин с помощью митохондриального HS-КоА. Ацил-КоА, освобождающийся в матриксе, участвует в реакциях β -окисления (рис. 17), а свободный карнитин той же транслоказой возвращается на наружную мембрану.



Рис. 16. Реакция, катализируемая карнитинацилтрансферазой

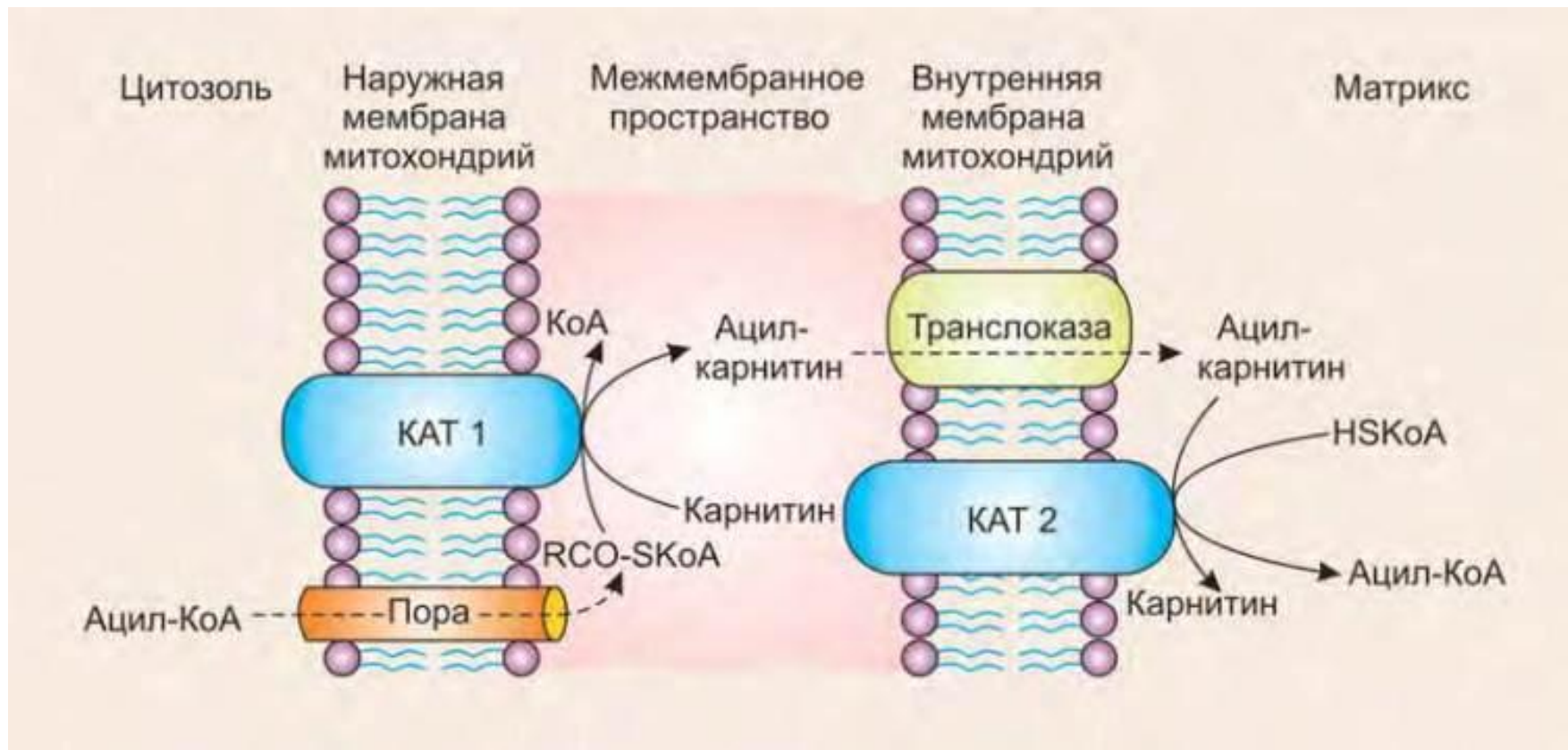


Рис. 17. Транспорт ацил-КоА в матрикс митохондрий

Использование жиров в качестве источника энергии. Окисление высших жирных кислот (β -окисление)

Интенсивность поступления ВЖК в матрикс митохондрий зависит от соотношения количества малонил-КоА/ацил-КоА. Чем выше в клетке концентрация малонил-КоА, тем ниже скорость переноса жирных кислот в матрикс митохондрий, так как малонил-КоА — аллостерический ингибитор КАТ₁, а ацил-КоА — его активатор.

Попав в матрикс митохондрий, ацильный остаток в циклическом процессе с помощью совокупности ферментов окисляется по β -углеродному атому. Каждый цикл включает четыре последовательные реакции, в результате которых жирная кислота укорачивается на два углеродных атома, которые отщепляются в виде ацетил-КоА. Ацетил-КоА может вступать в цитратный цикл и окисляться до CO_2 и H_2O , а укороченный ацильный остаток будет вовлекаться в следующий цикл β -окисления.

В результате β -окисления ВЖК полностью расщепляются до ацетил-КоА, и суммарное уравнение окисления, например пальмитиновой кислоты (C16) имеет следующий вид:

Использование жиров в качестве источника энергии. Окисление высших жирных кислот (β -окисление)



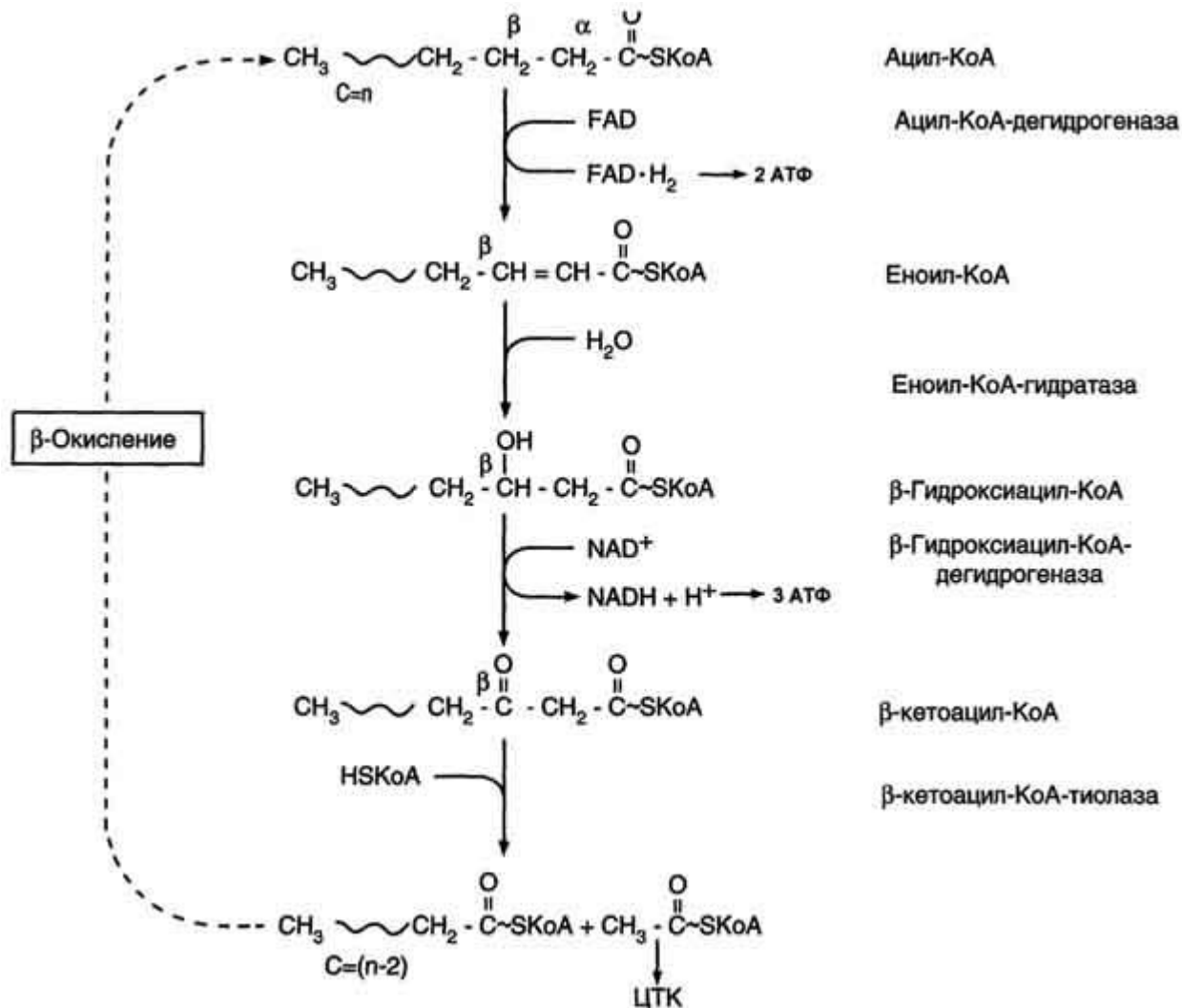


Рис. 18. β — Окисление ВЖК в митохондриях клеток

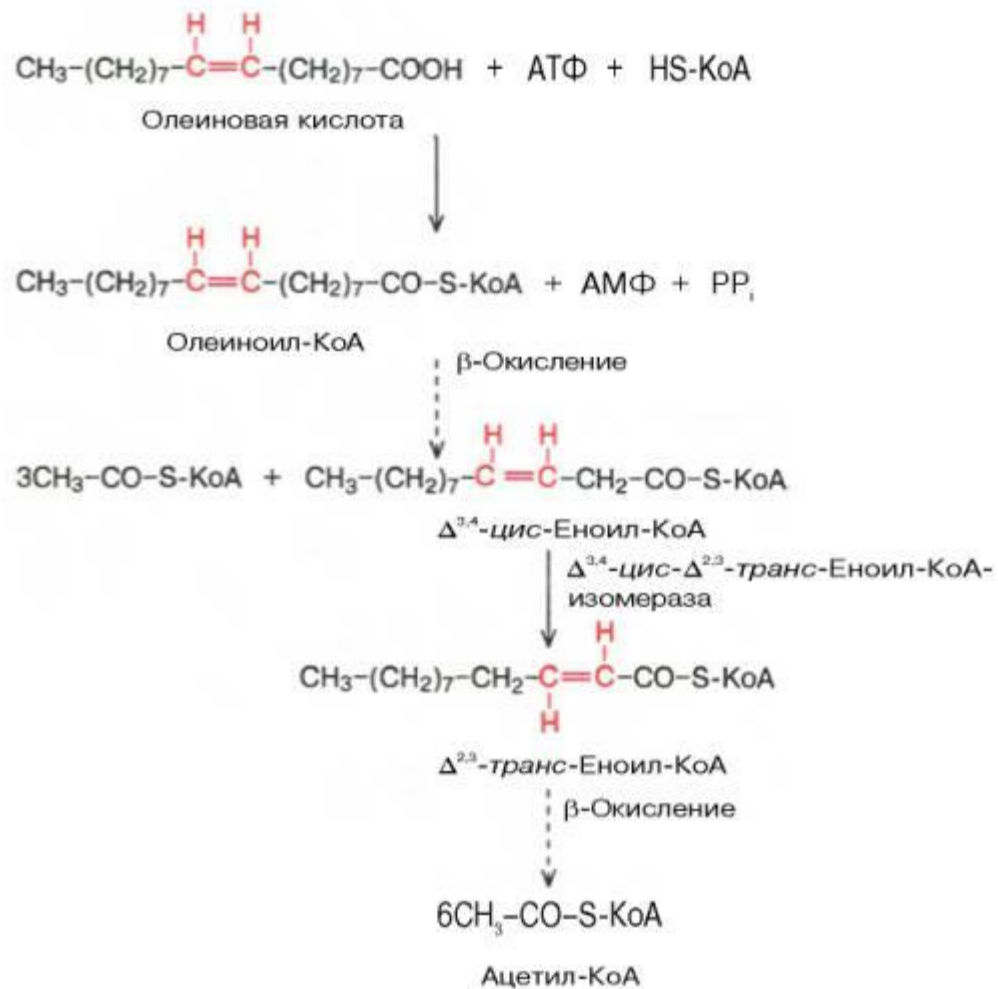


Рис. 18. β — Окисление ВЖК в митохондриях клеток

Использование жиров в качестве источника энергии

Выход энергии при β -окислении ВЖК

За один цикл β -окисления образуется 1 моль ацетил-КоА, окисление которого в цитратном цикле обеспечивает синтез 12 моль АТФ. Кроме того, в этом процессе восстанавливаются 1 моль $FADH_2$ и 1 моль $NADH$, окисление которых в дыхательной цепи дает 2 и 3 моль АТФ соответственно.

При окислении пальмитиновой кислоты проходит 7 циклов β -окисления и образуется 8 моль ацетил-КоА, 7 моль $FADH_2$ и 7 моль $NADH+H^+$. Следовательно, выход АТФ составляет 35 АТФ при β -окислении и 96 АТФ в результате цитратного цикла, что в сумме дает 131 моль АТФ. Поскольку активация ВЖК требует затраты 1 АТФ, которая в ходе реакции распадается на АМФ и $H_4P_2O_7$, то есть используются две макроэргические связи молекулы, то из 131 следует вычесть 2 моль АТФ. Общая формула для подсчета выхода АТФ при полном окислении насыщенных ВЖК записывается следующим образом:

Использование жиров в качестве источника энергии. Выход энергии при β -окислении ВЖК

$$\left[\left(\frac{n}{2} - 1 \right) \times 5 + \frac{n}{2} \times 12 \right] - 2$$

где n — число С атомов в молекуле ВЖК;

$(n/2 - 1)$ — число циклов β -окисления;

5 — выход АТФ в одном цикле β -окисления;

$n/2$ — число ацетильных остатков;

12 — выход АТФ при полном окислении ацетил-КоА в цитратном цикле до CO_2 и H_2O .

Использование жиров в качестве источника энергии. Выход энергии при β -окислении ВЖК

Окисление ненасыщенных ВЖК идет по пути β -окисления до получения жирной кислоты с $-\text{HC}=\text{CH}-$ связью в положении $\text{C}_3 \div \text{C}_4$. Дополнительные ферменты: **еноил-КоА-изомераза** и **трансфераза** перемещают двойную связь в положение 2–3 и цис-изомер превращают в транс-изомер. Далее β -окисление продолжается с участием ферментов, описанных ранее. При расчете выхода АТФ за счет окисления ненасыщенных ВЖК можно пользоваться формулой для расчета выхода энергии при окислении насыщенных ВЖК, вычитая 2АТФ на каждую двойную связь.

Окисление ВЖК с нечетным числом углеродных атомов протекает по механизму β -окисления с образованием определенного количества ацетил-КоА и молекулы пропионил-КоА. В метаболизме последнего участвуют дополнительные ферменты: **пропионил-КоА-карбоксилаза** и **метилмалонил-КоА-мутаза**, работающие с участием биотина и витамина B_{12} . В результате пропионил-КоА превращается в сукцинил-КоА, который может поступать в цитратный цикл или участвовать в синтезе гема (рис. 19).

Использование жиров в качестве источника энергии. Выход энергии при β -окислении ВЖК

Нарушения процесса β -окисления. Встречаются патологии, связанные со снижением транспорта ВЖК в матрикс митохондрий. Они могут быть вызваны:

- **дефицитом карнитина** в результате снижения его синтеза, потерями этого вещества при гемодиализе или за счет экскреции с кетоновыми телами;
- **низкой активностью КАТ 1 фермента**, связанной с дефектом в структуре гена этого фермента или его ингибированием некоторыми лекарственными препаратами, например сульфонилмочевиной, которая используется для лечения сахарного диабета.

Среди ферментов β -окисления ацил-КоА-дегидрогеназа представлена несколькими видами, специфичными к длине углеводородного радикала жирной кислоты. Достаточно часто встречается наследственная болезнь, вызванная **дефектами** в структуре **гена ацил-КоА-дегидрогеназы**, окисляющей жирные кислоты со средним числом углеродных атомов – $C_4 \div C_{12}$. Установлено, что смерть каждого десятого новорожденного происходит в результате недостаточности этого фермента. В жирах молока содержится много среднецепочечных жирных кислот, которые не могут окисляться у таких детей. Единственным источником энергии для таких больных становятся углеводы, а при сравнительно продолжительных интервалах между кормлениями развивается тяжелая гипогликемия, сопровождающаяся потерей сознания, а иногда и гибелью ребенка.

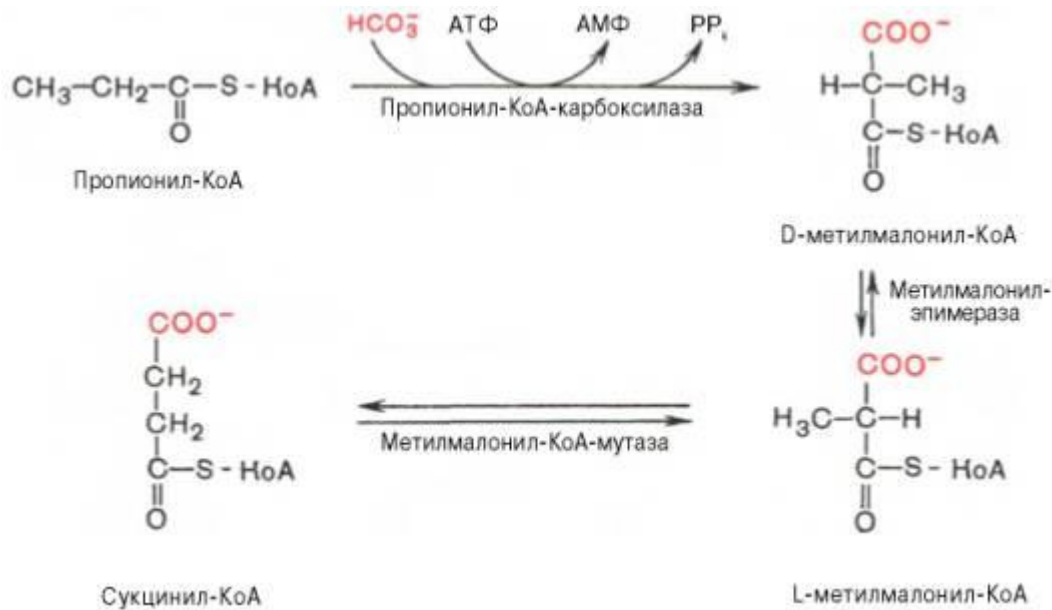


Рис. 19. Превращение пропионил-КоА в сукцинил-КоА